



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Problemática do diagnóstico da infecção/doença por CMV no doente com infeção por VIH

Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina

Vera Cardoso Fialho
Orientadora: Dra. Carla Mimoso Santos

Lisboa, Hospital Santa Maria, Clínica Universitária de Doenças Infecciosas
2015/2016

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, no contexto do curso de Mestrado Integrado em Medicina, realizada sob orientação científica da Dra. Carla Mimoso Santos, Assistente Convidada de Infeciologia na Clínica Universitária de Doenças Infeciosas, dirigida pela Professora Doutora Emília Valadas.

Declaração

Declaro que este trabalho resulta da minha investigação pessoal e independente e que o seu conteúdo é original, estando as fontes consultadas devidamente identificadas na bibliografia.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, sinto que devo agradecer à minha mentora, Dra. Carla Mimoso Santos, pela paciência e ânimo que em muito contribuíram para a concretização deste trabalho apesar de todas as outras tarefas da sua vida profissional. A sua entrega a esta função, permitiu que este trabalho seja material de rigor e correção. Ficarei sempre agradecida pela disponibilidade total que me ofereceu e pela motivação que me deu.

Dirijo também um agradecimento à Clínica Universitária de Doenças Infecciosas que me permitiu desenvolver este trabalho no seu âmbito e que deixou a meu dispor todas as ferramentas para o concretizar com a maior exatidão e precisão científicas.

Não podia deixar de agradecer aos meus amigos, que sempre me ajudaram e suportaram nesta caminhada, mesmo quando este trabalho não me permitiu passar mais tempo com eles. Um agradecimento em especial às minhas colegas de casa, que durante meses a fio me ouviram, aconselharam e confortaram, sem vocês teria sido mais difícil.

Por fim, um agradecimento à minha família que sempre me deu uma palavra de alento e força para continuar. Um obrigada por poder contar sempre com o vosso apoio incondicional. Não podia terminar sem um agradecimento muito especial à minha mãe, que nestes últimos meses, me deu uma ajuda imensurável, criando todas as condições para que o presente trabalho tivesse a máxima qualidade. Espero que, tanto neste trabalho como no futuro, possa sempre cumprir, superar e honrar todas as expectativas depositadas na minha pessoa e no meu trabalho.

O caminho nem sempre foi claro, mas por fim o objetivo foi atingido.

Lista de Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico

CMV: citomegalovírus

IO: infeções oportunistas

PCR: *polimerase chain reaction*

SIDA: síndrome da imunodeficiência adquirida

TARc: terapêutica antirretrovírica combinada

VIH: vírus da imunodeficiência humana

VPN: valor preditivo negativo

VPP: valor preditivo positivo

Índice de Ilustrações

Figuras

Figura 1. Impacto do sistema imunológico sobre CMV. O controlo do sistema imunológico sobre CMV é dependente da imunidade inata e adquirida. A resposta do sistema imunológico conta com vários elementos para controlar CMV, como sejam: os macrófagos, as células dendríticas, as células NK, os linfócitos T CD4+ e CD8+ e os linfócitos B. **Página 5.**

Figura 2. Modelo da interação CMV e VIH na disfunção dos linfócitos T CD4+ e na expansão dos linfócitos T CD8+. Tanto VIH como CMV contribuem diretamente para um estado inflamatório. Por um lado, VIH induz a disfunção dos linfócitos T CD4+, permitindo a replicação de CMV, por outro CMV facilita a persistência de VIH nos linfócitos T CD4+. A disfunção dos linfócitos T CD8+, provocada diretamente pela ação de CMV e indiretamente pela disfunção dos linfócitos T CD4+, contribui para a replicação de CMV, estabelecendo-se um ciclo vicioso. **Página 6.**

Figura 3. Proposta de algoritmo de diagnóstico de CMV no doente com infecção por VIH. Num doente assintomático e com contagens de linfócitos T CD4 + <100 uL deve ser pesquisada a carga viral de CMV. Se a carga viral de CMV for detetável e $\geq 10\,000$ cópias/mL deve ser iniciada terapêutica preemptiva. Se a carga viral de CMV for <10 000 cópias/mL, esta deve ser monitorizada regularmente e efectuada fundoscopia. Caso a carga viral de CMV seja <200 cópias/mL a probabilidade de vir a desenvolver doença por CMV é muito baixa e a monitorização pode ser menos apertada. **Página 12.**

Tabelas

Tabela 1. Acuidade diagnóstica da PCR do ADN de CMV. A especificidade, sensibilidade, VPP e VPN deste método diagnóstico consoante vários valores de *cut-off*. **Página 11.**

Índice Geral

Declaração.....	iii
Agradecimentos	iv
Lista de Abreviaturas	v
Índice de Ilustrações	vi
Resumo	1
Introdução	3
Resposta imunológica contra CMV	4
Manifestações clínicas da doença por CMV no doente com infeção por VIH.....	7
Diagnóstico laboratorial.....	7
Conclusão.....	11
Bibliografia	13

Resumo

Mesmo na era pós-terapêutica antiretroviral combinada, a infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana continua a ser um grande flagelo da saúde a nível mundial com cerca de 36,9 milhões de pessoas infetadas.

Embora a dinâmica da infeção tenha mudado muito após a introdução da terapêutica antiretroviral combinada, ainda se verificam muitos casos de grande degradação do estado imunitário secundária a esta infeção, pelo que as infeções oportunistas ainda são motivo de preocupação.

A infeção por Citomegalovírus, é uma das infeções oportunistas que mais diminuída viu a sua prevalência. No entanto, sendo que mais de 90% dos doentes com infeção por VIH são seropositivos para CMV é de extrema importância perceber quando estamos perante uma infeção ativa que deve ser tratada. Dado que, as manifestações clínicas da infeção por CMV são muitas vezes inespecíficas, dependemos dos métodos diagnósticos para orientar a decisão clínica. No entanto, os métodos diagnósticos disponíveis apresentam limitações, nomeadamente, ausência de padronização de resultados. Este facto leva-nos à problemática de como podemos interpretar os resultados obtidos. Pretende-se com esta tese fazer uma revisão da literatura existente, com o objetivo de encontrar um consenso, e estabelecer um valor padrão que atribua valor prático aos referidos testes e que por outro lado possa ser orientador da decisão clínica.

Palavras-chave: VIH, SIDA, infeções oportunistas, CMV, métodos diagnóstico, PCR

Abstract

Even after the introduction of antirretroviral therapy, Human Immunodeficiency Virus remains a major health scourge of worldwide proportions, with around 36,9 million people infected.

Although the dynamics of infection by HIV have suffered substantial changes after the introduction of ART, it is still possible to encounter many cases of severe immunosuppression, therefore opportunistic infections remain as an ongoing concern.

Cytomegalovirus has seen its prevalence rates diminished after ART. However, and with over 90% of HIV patients infected with CMV, it is of utmost importance to understand whether we are looking at an asymptomatic infection or an active one, and its need of treatment. And given that CMV clinical manifestations are mainly non-specific, that leaves us depending on diagnostic methods. However, diagnostic methods have limitations, as lack of a patronized value. This brings us to the issue of how we interpret the results. **So, it is relevant to review** the current evidence in order to find out a consensus. From which we could establish a patronized value that give practical interest to these tests, and on the other hand that can be used in clinical decision.

Keywords: HIV, AIDS, opportunistic infections, CMV, diagnostic methods, PCR

Introdução

Atualmente, é estimado que cerca de 36,9 milhões de pessoas a nível mundial estejam infetadas por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).¹ Portugal continua a apresentar das mais elevadas taxas de infeção por VIH na Europa Ocidental, com cerca de 41000 casos notificados.² Mas, o paradigma da infeção por VIH e da doença que este provoca, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), mudou muito da sua descoberta até aos dias de hoje.³ No início, a infeção por VIH rapidamente progredia para doença, passados cerca de 30 anos, vemos cada vez mais a infeção por VIH como uma doença crónica e degenerativa, e podemos mesmo afirmar que doentes seropositivos têm o potencial para ter uma esperança média de vida equivalente aos não seropositivos.^{3,4}

Esta melhoria na esperança média de vida dos doentes seropositivos para VIH deve-se à introdução da terapia antirretrovírica combinada (TARc), esta veio alterar o panorama da infeção por VIH/SIDA. Atualmente os indivíduos seropositivos não só vivem mais tempo como vivem mais tempo sem doença.

No entanto, os indivíduos infetados com VIH com depressão do estado imunitário continuam em risco de desenvolver infeções oportunistas (IO). Estas são uma das complicações mais temidas da Sida.^{5,6} O desenvolvimento de IO é considerado um bom indicador do nível de depressão do estado imunitário.⁷

Citomegalovírus (CMV) é um vírus de dupla cadeia de ácido desoxirribonucleico (ADN) membro da família *herpesviridae*, este é responsável por uma das mais comuns e mais graves IO no contexto de imunossupressão, nomeadamente provocada pela infeção por VIH.⁸⁻¹² A infeção por CMV é uma das IO que mais mudou na era pós-TARc, tendo praticamente desaparecido, com a sua prevalência a diminuir na ordem dos 95%. Esta mudança deve-se à melhoria do estado imunitário, uma vez que a infeção por CMV apenas ocorre em situações de imunidade muito degradada.^{7,9,11}

No imunocompetente a infeção por CMV é assintomática ou frustre, no entanto o vírus consegue estabelecer-se e manter-se latente, com uma seroprevalência a rondar os 60% da população em geral.^{10,13}

A degradação da imunidade provocada por VIH pode dar lugar à reativação de CMV que se encontrava latente, a reativação é indicada pelo aumento da viremia, e pode levar a infeção de um ou mais órgãos por CMV.^{9,10} Os mecanismos que levam à

reativação ainda não estão bem esclarecidos. No entanto, está bem estabelecido que a partir de contagens de linfócitos T CD4+ < 50/uL existe um risco aumentado para desenvolver doença provocada por CMV.¹⁰

A infeção por CMV está longe de ser bem compreendida, o seu papel sobre o sistema imunológico só recentemente começou a ser um tema abordado. Sabe-se que este vírus é responsável por um elevado grau de morbilidade e mortalidade em indivíduos imunosuprimidos.¹⁴ Embora a doença provocada por CMV seja bem conhecida, as consequências da infeção por CMV ainda pertencem a um campo com mais perguntas que respostas. Este vírus parece ter uma influência muito mais abrangente do que até agora é conhecida, principalmente ao nível da imunosenesência.^{15,16}

Embora a importância clínica da infeção por CMV tenha mudado muito depois da introdução da TARc, o manuseamento da doença provocada por CMV ainda não é o ideal. Têm-se verificado falta de testes virológicos acessíveis e os tratamentos que temos hoje ainda são altamente tóxicos e requerem muitas vezes administração intravenosa. Podemos mesmo acrescentar que no campo da infeção/doença provocada por CMV no doente com infeção por VIH os desafios atuais residem no aperfeiçoamento de ferramentas de diagnóstico e no desenvolvimento de novos meios de tratamento.¹¹

Resposta imunológica contra CMV

A resposta do sistema imune contra CMV é complexa. A primoinfeção em imunocompetentes é muitas vezes assintomática ou frustre, dado que CMV tem a capacidade de se evadir ao sistema imunitário, mantendo-se latente. A capacidade de CMV se manter latente é particularmente importante pois parece ser a razão para este conseguir evadir-se de forma tão eficaz ao sistema imune. No entanto, os mecanismos pelos quais CMV atinge a latência são vastos e ainda não totalmente compreendidos.¹⁵ Os indivíduos imunocompetentes seropositivos para CMV não desenvolvem doença provocada pelo mesmo, revelando um domínio do sistema imunitário sobre CMV.¹⁵

O controlo imunitário exercido sobre CMV é multifatorial e há evidência que é partilhado entre os linfócitos T CD4+, CD8+, NK e que também a imunidade humoral tem um papel. Quando qualquer um destes elementos não desempenha a sua função pode-se desenvolver doença por CMV por infeção de novo ou por reativação (fig.1).^{8,17}

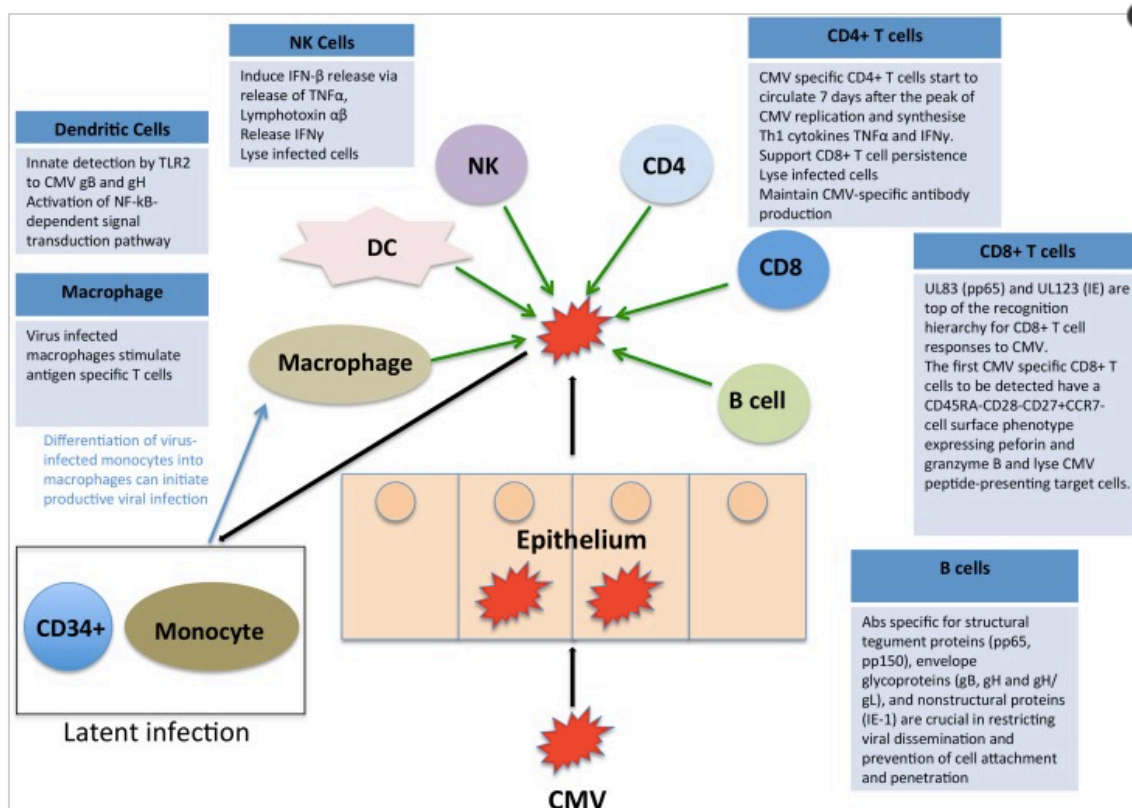


Figura 1. Impacto do sistema imunológico sobre CMV. O controlo do sistema imunológico sobre CMV é dependente da imunidade inata e adquirida. A resposta do sistema imunológico conta com vários elementos para controlar CMV, como sejam: os macrófagos, as células dendríticas, as células NK, os linfócitos T CD4+ e CD8+ e os linfócitos B.

Adaptado de Adland E, Klenerman P, Goulder P, Matthews PC. Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era. *Front Microbiol.* 2015;6:1016.

VIH tem uma ação sobre os linfócitos T CD4+. ¹⁸ Esta verifica-se através de três mecanismos principais: a ação direta do vírus sobre as células infetadas; o aumento da taxa de apoptose das células infetadas; e a ação dos linfócitos T citotóxicos CD8+ sobre os linfócitos T CD4+ infetados. Esta ação leva a uma diminuição da eficácia da imunidade celular, nomeadamente dos níveis dos linfócitos T CD4+, dando oportunidade para que CMV deixe de estar sob controlo, haja reativação e consequentemente doença.

Contudo, na coinfeção VIH/CMV não existe apenas uma influência unilateral de VIH sobre CMV. Verifica-se uma correlação entre os picos de carga viral de VIH e

CMV (fig. 2). Esta associação pode explicar-se pela influência, mútua, direta que os vírus têm. E indiretamente pelo estado de inflamação basal das infeções que fomenta a replicação de ambos os vírus.⁸ Existem ainda várias investigações *in vitro* que sugerem um efeito sinérgico dos dois vírus na infeção das células T CD4+, CMV parece ter recetores que funcionam como recetores alternativos para VIH entrar nestas células, daí que a infeção ativa de CMV facilite a ação de VIH.¹⁰ Pelo que, a infeção por CMV está associada a um aumento da progressão de VIH e como tal, a um elevado grau de morbilidade e mortalidade em doentes com infeção por VIH.¹⁴

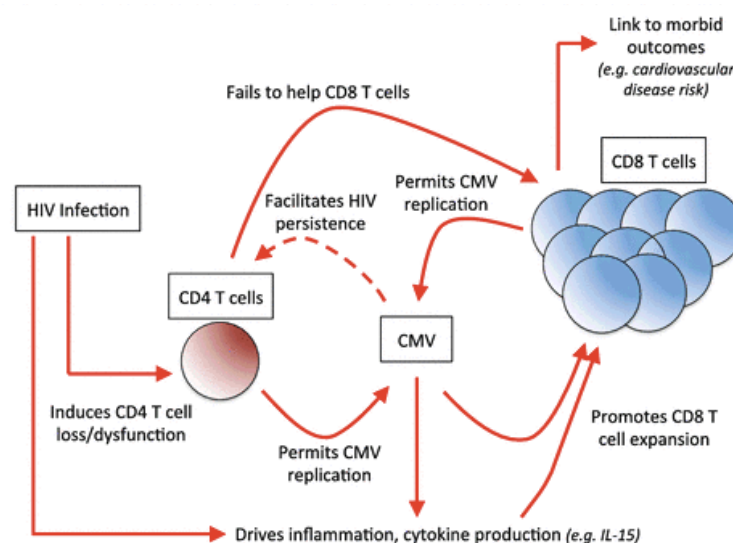


Figura 2. Modelo da interação CMV e VIH na disfunção dos linfócitos T CD4+ e na expansão dos linfócitos T CD8+. Tanto VIH como CMV contribuem diretamente para um estado inflamatório. Por um lado, VIH induz a disfunção dos linfócitos T CD4+, permitindo a replicação de CMV, por outro CMV facilita a persistência de VIH nos linfócitos T CD4+. A disfunção dos linfócitos T CD8+, provocada diretamente pela ação de CMV e indiretamente pela disfunção dos linfócitos T CD4+, contribui para a replicação de CMV, estabelecendo-se um ciclo vicioso. Adaptado de Freeman ML, Lederman MM, Gianella S. Partners in Crime: The Role of CMV in Immune Dysregulation and Clinical Outcome During HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016. 2016;13:10-9.

Manifestações clínicas da doença por CMV no doente com infeção por VIH

Tendo em conta o que anteriormente foi referido, a doença por CMV ocorre na maioria dos casos em doentes previamente seropositivos para CMV, sendo por isso uma reativação.^{12,19} Normalmente, CMV provoca doença em doentes com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 50 células/uL.¹²

A infeção ativa por CMV causa um largo espectro de manifestações que vão desde síndrome febril até compromisso grave de órgão alvo. A manifestação clínica de CMV mais frequente é a **retinite** (59% de todos doentes), mas este pode provocar com uma prevalência relevante ainda colite, esofagite, encefalite, hepatite e pneumonia.^{11,20}

A retinite por CMV viu a sua prevalência diminuir após a introdução de TARc, mas continua a ser a causa mais comum de cegueira nos doentes com sida.^{9,12} Mesmo após início de TARc, os doentes podem desenvolver retinite por CMV até 3-6 meses, muitas vezes no contexto de síndrome de reconstituição imunitária.⁹

O diagnóstico da retinite por CMV pode ser realizado através da observação do fundo do olho.²¹ Esta pode ser assintomática ou apresentar-se com “moscas volantes”, escotomas, e defeitos do campo visual, normalmente é bilateral e não é raro levar a perda da visão.⁹

A colite ocorre em 5 a 10 % dos casos, apresenta-se com perda de peso, anorexia, dor abdominal, diarreia e mal-estar. A infeção provocada por CMV pode ser responsável por perfuração e levar a abdómen agudo, com complicações como hemorragia e perfuração passíveis de serem fatais.

Apenas uma pequena percentagem de doentes têm esofagite, apresentando-se estes com odinofagia, náuseas, dor epigástrica e retroesternal.

A pneumonite é uma manifestação rara, ocorrendo muitas vezes em associação com a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

O envolvimento neurológico de CMV é raro mas grave. Pode levar, para além da retinite a encefalite, radiculomielite e mononeurite.²²

Diagnóstico laboratorial

Os doentes com infeção por VIH vivem mais atualmente, e com melhor qualidade de vida, para isto contribui um largo conhecimento da dinâmica da infeção por VIH/SIDA assim como das IO. Contudo, mesmo com a existência de orientações para manuseamento dos doentes com infeção por VIH, na prática ainda nos deparamos

com problemas como: diagnósticos muito tardios ou inacessibilidade aos cuidados de saúde.

Dado que, mais de 90% dos doentes com infeção por VIH são IgG positivos para CMV, e que o agravamento da imunossupressão pode levar à reativação desta infeção, as manifestações da doença por CMV ainda representam uma preocupação para os doentes com infeção por VIH.^{14,22}

Perante a doença por CMV, a instituição de terapêutica apenas atrasa a progressão. Assim a estratégia mais eficaz é apostar na prevenção da reativação de CMV através da identificação dos doentes em risco e direcionando terapêutica para os mesmos.^{22,23} Para além do benefício para o doente, os estudos indicam que rastrear a infeção por CMV é mais custo-eficiente do que fazer o diagnóstico apenas, estando a diferença relacionada com os custos dos tratamentos posteriores.²⁴

As dificuldades no manuseamento destes doentes começam na estratificação do risco. Em primeiro lugar, porque à exceção do diagnóstico de retinite, em que através da observação do fundo do olho encontramos achados característicos de retinite por CMV. Todas as outras manifestações de CMV têm, como já foi referido, uma apresentação frustre e inespecífica, sendo muitas vezes o diagnóstico apenas obtido na autópsia.²⁵ E mesmo quando efetuado em vida, é através do recurso a técnicas invasivas e pouco inócuas, como por exemplo, a biopsia, *gold standard* na colite e pneumonia.²⁶ Em segundo lugar, porque mesmo recorrendo a testes laboratoriais é necessário distinguir entre infeção assintomática e infeção ativa, e determinar se irá causar doença ou não.^{26,27}

Assim para um manuseamento adequado do doente com infeção por VIH precisamos de métodos de diagnósticos que para além de qualitativos, isto é, infirmam se há ou não doença, sejam também quantitativos, e consequentemente, que tenham um valor preditivo, ou seja, que através dos mesmos seja possível concluir se o doente tem ou se irá ou não desenvolver doença.²⁴ Assumimos um teste de deteção de CMV como ótimo quando possui algumas características, tais como: alta sensibilidade que permita detetar precocemente os doentes em risco de desenvolverem doença; possibilidade de quantificar os resultados de forma a aumentar o valor preditivo positivo e monitorizar a resposta ao tratamento; rapidez, para permitir iniciar cedo o tratamento ou mudar; e alto grau de reproduzibilidade.¹⁴

Os meios/estratégias de diagnóstico são, atualmente, um dos pontos de maior discussão no contexto da coinfeção por CMV/VIH. Em primeiro lugar, pela falta de

estudos que avaliem as características acima referidas destes métodos diagnósticos em doentes com infeção por VIH. E em segundo lugar, pela falta de padronização dos resultados obtidos, para que possam ter valor na decisão clínica.²⁰ O estabelecimento de valores padrão associados ao risco de progressão para doença e consequentemente ao prognóstico do doente, permitem tomar a decisão de tomar uma ação de prevenção ou não.²⁸

Relativamente às estratégias de prevenção da doença por CMV realçamos a profilaxia e a terapêutica preemptiva.²⁹ A primeira pressupõe a instituição de fármacos antivirais em doentes com risco de CMV sem que haja evidência de infeção, para evitar que esta aconteça. A segunda pressupõe a instituição de terapêutica quando ainda não há tradução sintomática da infeção mas já existem marcadores laboratoriais da mesma.²⁸ A terapêutica preemptiva é cada vez mais importante no contexto dos doentes com infeção por VIH, e infeção por CMV.

A discussão de quais os métodos mais adequados e a existência de um valor a partir do qual se deve ou não iniciar terapêutica preemptiva endossam questões muito pertinentes. Às quais não é possível responder sem conhecer as características de cada método diagnóstico, pois só assim, é possível interpretar os resultados obtidos.

Dentro dos métodos diagnósticos mais antigos encontramos as serologias, cultura viral, culturas virais modificadas (*shell vial assay*) e deteção de antigénios.^{22,24} Os primeiros três estão cada vez mais em desuso na rotina clínica, por serem métodos com menor sensibilidade e especificidade que outros já disponíveis.³⁰ E ainda porque as culturas são muito demoradas, podem levar até 21 dias para ter um resultado conclusivo, tempo não compatível com a janela terapêutica destes doentes.²⁷ Já no caso das serologias podem ser difíceis de interpretar em doentes imunocomprometidos, uma vez que o sistema imunológico está comprometido, e como tal, também a produção de imunoglobulinas.^{24,29}

Dentro dos métodos que são atualmente mais usados encontramos, como já foi referido a deteção de antigénios, nomeadamente a deteção da fosfoproteína pp65 da matriz e a amplificação do ADN de CMV por *polimerase chain reaction* (PCR). As razões pelas quais são preferidos comparativamente aos métodos mais antigos passam não só por serem mais sensíveis e específicos, mas também porque permitem prever a doença mais cedo.²² Assim, estes dois últimos métodos são largamente utilizados, e apesar de estudos de comparação realizados, não existe consenso quanto à superioridade de um face o outro.

Estes testes têm grande importância no contexto do diagnóstico da reativação de CMV. Vários estudos, demonstraram que detetar CMV por PCR qualitativo estava associado com o desenvolvimento de doença por CMV, com VPP 95-100% e VPN 85-92%.²²

Podemos afirmar que com o desenvolvimento destas últimas técnicas, foi possível perceber melhor a evolução da infeção assintomática do CMV até à doença e a importância da carga viral na dinâmica da infeção.²²

Tanto a antigenemia como a PCR podem ser usados qualitativamente para confirmar e prever o desenvolvimento de doença.^{22,26} Mas têm também utilidade na quantificação de CMV, permitindo avaliar o risco de progressão de infeção assintomática para doença.³¹ Isto porque, a carga viral vai aumentando ao longo do tempo até se desenvolverem manifestações clínicas, estando demonstrado que por cada 0.25log10 cópias/mL de aumento, há um aumento de 37% de probabilidade de se vir a desenvolver doença por CMV.^{22,30}

No contexto de suspeita de doença por CMV, são também uma ferramenta indispensável na decisão de iniciar ou não terapêutica e permitem ainda monitorizar a resposta à mesma.²² Estes testes possuem ainda um alto VPN, a evidência demonstra que não existem manifestações clínicas sem carga viral detetável.^{20,22}

Quanto ao estabelecimento de um valor padrão a partir do qual se decide tratar o doente, existe muita controvérsia, muito poucos estudos e mesmos as orientações não se comprometem com um valor. Alguns estudos foram desenvolvidos com o objetivo de encontrar esse valor e alguns chegaram a algumas conclusões (tab. 1).

Tabela 1. Acuidade diagnóstica da PCR do ADN de CMV.

		Especificidade	Sensibilidade	VPP	VPN
PCR do ADN de CMV	≥10 000 cópias/mL	95,3%	32,4%	37,5%	92,4%
	≥3 000 cópias/mL	88,0%	54,1%	28,2%	95,6%
	≥200 cópias/mL	49,5%	91,9%	13,7%	98,6%

A especificidade, sensibilidade, VPP e VPN deste método diagnóstico consoante vários valores de *cut-off*.

Adaptado de Mizushima D, Nishijima T, Yashiro S, et al. Diagnostic Utility of Quantitative Plasma Cytomegalovirus DNA PCR for Cytomegalovirus End-Organ Diseases in Patients With HIV-1 Infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;68(2):140-146.

Ainda, há quem afirme que, acima de 16038 cópias/mL (em indivíduos assintomáticos), por PCR quantitativa utilizando polimorfonucleares em vez de plasma a sensibilidade e especificidade para o desenvolvimento de doença são respetivamente 92,6% e 92,4%.³² Outro estudo encontra ainda um *cut-off* de 10000 cópias/mL, acima do qual a terapêutica preemptiva deve ser iniciada.²⁵ À semelhança do estudo anterior, Mizushima et al. recentemente publicaram um estudo, desenvolvido numa população de 461 doentes VIH que também obteve conclusões promissoras. Este estudo propõe para doentes com infeção por VIH e com contagem de linfócitos T CD4+ <200/uL, o valor de *cut-off* de 10000 cópias/mL, com 95.3% de especificidade e ainda um VPN na ordem dos 98,6% quando carga viral para CMV ≥ 200 cópias/mL.³³ Existem ainda estudos que apontam para um *cut-off* tão baixo quanto 1000 cópias/mL.²⁹ No entanto não podemos esquecer que os agentes antivirais usados são bastantes tóxicos, pelo que o seu uso não deve ser iniciado de ânimo leve.

Conclusão

A reativação de CMV significa que os doentes não só estão em risco de desenvolver doença por CMV, como têm um risco de mortalidade aumentado. Pois a existência de carga viral de CMV aumenta a mortalidade ainda que os doentes estejam assintomáticos. A deteção de CMV é fator de risco conhecido e independente para o desenvolvimento de doença, mais importante que baixo nível de linfócitos T CD4+.

Podemos assumir que a antigenemia ou a PCR de CMV devem fazer parte da rotina de monitorização dos doentes com infeção por VIH, principalmente se estes tiverem serologia para CMV, IgG positivo ou se tiverem contagem de linfócitos T CD4+ inferiores a 100. Que em doentes sintomáticos e com cargas virais para CMV detetáveis e a aumentarem, deve ser iniciada terapêutica. Se for detetada infeção ativa, ainda que assintomática e ainda que com cargas virais residuais, a monitorização subsequente dos doentes deve ser mais apertada e uma avaliação oftalmológica, para descartar retinite, deve ser realizada.

Quanto à problemática do estabelecimento de um valor padrão de carga viral a partir do qual seja benéfico iniciar terapêutica preemptiva, embora poucos estudos cheguem a um *cut-off*, o valor de ADN-CMV ≥ 10000 cópias/mL poderá ser um bom orientador na decisão clínica, perante um doente com infeção por VIH com contagens de linfócitos T CD4+ ≤ 100 /uL, mesmo assintomático (fig. 3).

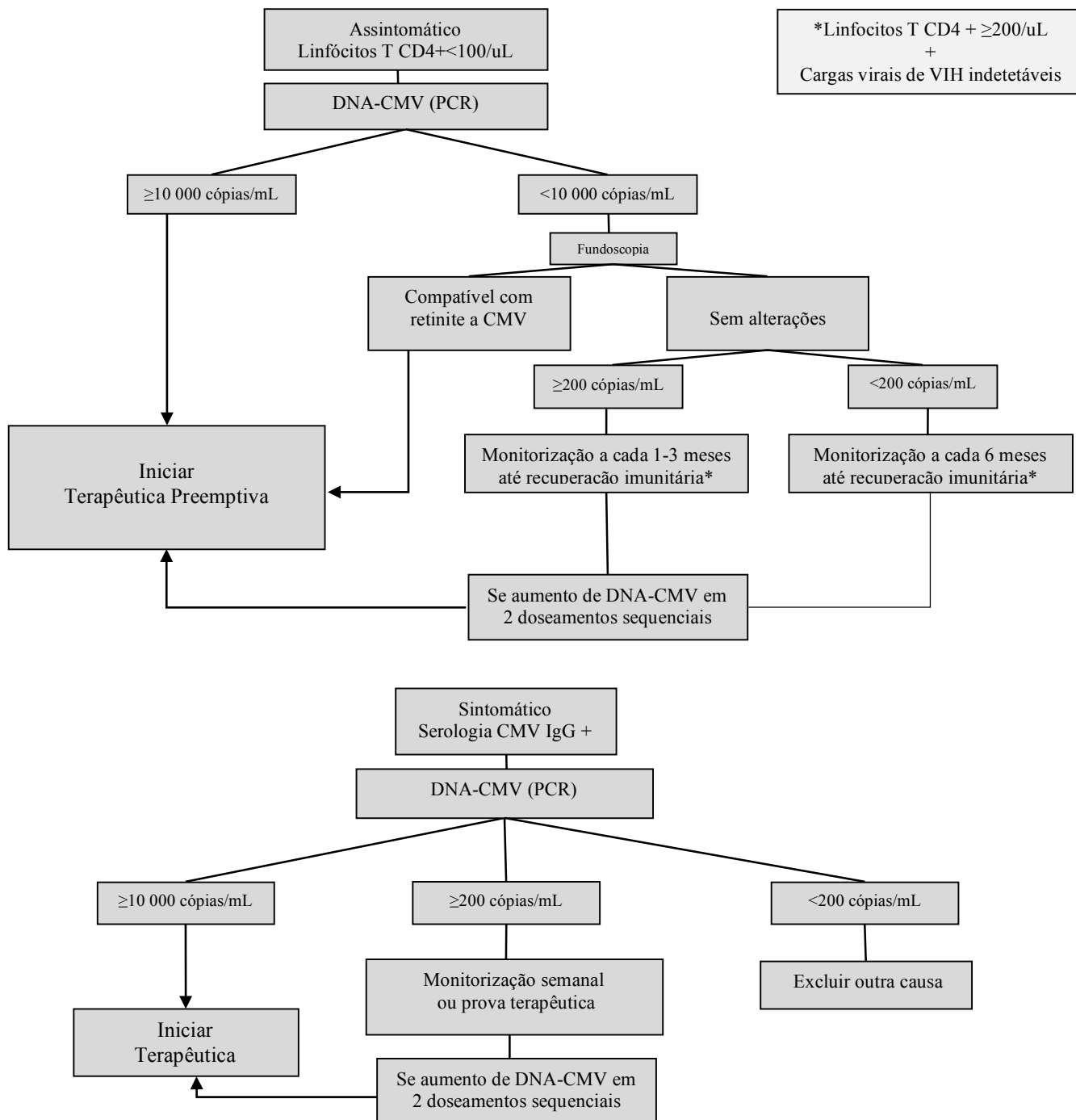


Figura 3. Proposta de algoritmo de diagnóstico de CMV no doente com infecção por VIH. Num doente assintomático e com contagens de linfócitos T CD4 + <100 uL deve ser pesquisada a carga viral de CMV. Se a carga viral de CMV for detetável e ≥10 000 cópias/mL deve ser iniciada terapêutica preemptiva. Se a carga viral de CMV for <10 000 cópias/mL, esta deve ser monitorizada regularmente e efectuada fundoscopia. Caso a carga viral de CMV seja <200 cópias/mL a probabilidade de vir a desenvolver doença por CMV é muito baixa e a monitorização pode ser menos apertada.

Bibliografia

1. World Health Organization. (2016). HIV/AIDS. [Acedido a 28 Abril 2016] Disponível em: <http://www.who.int/gho/hiv/en/>.
2. Direção Geral de Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção por VIH/SIDA 2012-2016. [Acedido a 25 Abril 2016]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/programas-de-saude-prioritarios>.
3. Galisteu KJ, Cardoso LV, Furini AA da C, et al. Opportunistic infections among individuals with HIV-1/AIDS in the highly active antiretroviral therapy era at a Quaternary Level Care Teaching Hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:149-56.
4. Masur H, Read SW. Opportunistic infections and mortality: Still room for improvement. *J Infect Dis*. 2015;212:1348-50.
5. Balkhair AA, Al-muharrmi ZK, Ganguly S, Al-jabri AA. Spectrum of AIDS defining opportunistic infections in a series of 77 hospitalized HIV-infected Omani patients. *Med J*. 2012;12:442-8.
6. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:76-98.
7. Pollock KM, Montamat-Sicotte DJ, Cooke GS, et al. Differences in antigen-specific CD4+ responses to opportunistic infections in HIV infection. *Immunity, Inflamm Dis*. 2015;3:141-53.
8. Adland E, Klenerman P, Goulder P, Matthews PC. Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era. *Front Microbiol*. 2015;6:1-9.
9. Ford N, Shubber Z, Saranchuk P, et al. Burden of HIV-Related Cytomegalovirus Retinitis in Resource-Limited Settings: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1351-61.
10. Steininger C. Clinical relevance of cytomegalovirus infection in patients with disorders of the immune system. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:953-63.
11. Ions T. Cytomegalovirus infection: the point in 2001. *HIV Medicine*. 2001;2:55-9.
12. AIDSinfo. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. [Acedido a 20 Abril 2016]. Disponível em: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
13. Kim J, Kim A, Shin E. Cytomegalovirus Infection and Memory T Cell Inflation.

- Immune Netw.* 2015;15:186-90.
14. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:533-54.
 15. Terrazzini N, Kern F. Cell-mediated immunity to human CMV infection: a brief overview. *F1000Prime Rep.* 2014;6:28.
 16. Aiello AE, Simanek AM. Cytomegalovirus and immunological aging: The real driver of HIV and heart disease? *J Infect Dis.* 2012;205:1772-4.
 17. Ganzenmueller T, Kluba J, Becker JU, Bachmann O, Heim A. Detection of cytomegalovirus (CMV) by real-time PCR in fecal samples for the non-invasive diagnosis of CMV intestinal disease. *J Clin Virol.* 2014;61:517-22.
 18. Saeed NK, Farid E, Jamsheer AE. Prevalence of opportunistic infections in HIV-positive patients in Bahrain: A four-year review (2009-2013). *J Infect Dev Ctries.* 2015;9:60-9.
 19. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:48-61
 20. Chakraborty A, Mahapatra T, Mahapatra S, et al. Distribution and determinants of cytomegalovirus induced end organ disease/s among people living with HIV/AIDS in a poor resource setting: Observation from India. *PLoS One.* 2015;10:1-12.
 21. Post MJD, Thurnher MM, Clifford DB, et al. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 2: Discussion of neuro-immune reconstitution inflammatory syndrome with and without other pathogens. *Am J Neuroradiol.* 2013;34:1308-18.
 22. Bowen EF. Cytomegalovirus reactivation in patients infected with HIV: the use of polymerase chain reaction in prediction and management. *Drugs.* 1999;57:735-41.
 23. St. George K, Boyd MJ, Lipson SM, et al. A multisite trial comparing two cytomegalovirus (CMV) pp65 antigenemia test kits, biotest CMV brite and Bartels/Argene CMV antigenemia. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1430-3.
 24. Szczepura A, Westmoreland D, Vinogradova Y, Fox J, Clark M. Evaluation of molecular techniques in prediction and diagnosis of cytomegalovirus disease in immunocompromised patients. *Health Technol Assess (Rockv).* 2006;10:1-172.
 25. Brantsaeter AB, Holberg-Petersen M, Jeansson S, Goplen AK, Bruun JN. CMV

- quantitative PCR in the diagnosis of CMV disease in patients with HIV-infection - a retrospective autopsy based study. *BMC Infect Dis.* 2007;7:127.
26. Hsiao NY, Zampoli M, Morrow B, Zar HJ, Hardie D. Cytomegalovirus viraemia in HIV exposed and infected infants: Prevalence and clinical utility for diagnosing CMV pneumonia. *J Clin Virol.* 2013;58:74-8.
 27. Nakamura Y. Laboratory diagnosis of CMV infection. *Nippon rinsho Japanese J Clin Med.* 2009;57:264-7.
 28. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother.* 2013;45:260-271.
 29. Mayaphi SH, Brauer M, Morobadi DM, et al. Cytomegalovirus viral load kinetics in patients with HIV/AIDS admitted to a medical intensive care unit: A case for pre-emptive therapy. *PLoS One.* 2014;9:1-8.
 30. Luchsinger V, Vásquez P, Silva M, et al. Antigenemia y reacción de polimerasa en cadena en tiempo real en el diagnóstico de enfermedad por citomegalovirus en adultos con virus de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32:664-71.
 31. Capela RC, Grassi A, de Souza LR. PP65 antigenemia in the diagnosis of cytomegalovirus infection in AIDS patients. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2012;18:103-8.
 32. Boivin G, Handfield J, Toma E, Murray G, Lalonde R, Bergeron MG. Comparative Evaluation of the Cytomegalovirus DNA Load in Polymorphonuclear Leukocytes and Plasma of Human Immunodeficiency Virus – Infected Subjects. *J Infect Dis.* 1998;177:355-60.
 33. Mizushima D, Nishijima T, Yashiro S, et al. Diagnostic Utility of Quantitative Plasma Cytomegalovirus DNA PCR for Cytomegalovirus End-Organ Diseases in Patients With HIV-1 Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68:140-6.